PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/66070 A61K 7/00 **A2** (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. November 2000 (09.11.00) (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, PCT/EP00/03660 (21) Internationales Aktenzeichen: CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, (22) Internationales Anmeldedatum: 22. April 2000 (22.04.00) PT, SE). (30) Prioritätsdaten: 199 19 770.9 30. April 1999 (30.04.99) DE Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts. (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]: Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE). (72) Erfinder: und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHRÖDER, Christine [DE/DE]; Am Alten Rhein 28, D-40593 Düsseldorf (DE). DOLHAINE, Hans [DE/DE]; Bendgasse 20, D-41352 Glehn (DE). WÜLKNITZ, Peter [DE/DE]; Im Erlengrund 9, D-42799 Leichlingen (DE). LEINEN, Hans, Theo [DE/DE]; Gertrudisstrasse 2, D-40229 Düsseldorf (DE). GREGORI, Dorothea [DE/DE]; Schwarzdornstrasse 1, D-41470 Neuss (DE).

- (54) Title: UTILIZATION OF NANOSCALAR, ANTIMICROBIAL ACTIVE INGREDIENTS IN ORAL AND/OR DENTAL HYGIENE
- (54) Bezeichnung: VERWENDUNG NANOSKALIGER ANTIMIKROBIELLER WIRKSTOFFE IN DER MUND- UND/ODER ZAH-**NPFLEGE**

(57) Abstract

The invention relates to the utilization of nanoscalar, antimicrobial active ingredients with an average particle size in the region of between 5 and 500 nm, for producing oral and/or dental hygiene products, in particular, for producing toothpastes or gels for cleaning the teeth. In contrast to active ingredient forms described in prior art, the especially fine distribution of the particles allows the active ingredients to be more easily integrated into formulations and to be more effective.

(57) Zusammenfassung

Vorgeschlagen wird die Verwendung von nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffen mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm zur Herstellung von Mund- und/oder Zahnpflegeprodukten, insbesondere Zahnpasten oder Zahnputzgelen. Gegenüber Wirkstofformen des Stands der Technik bewirkt die besondere Feinteiligkeit der Partikel eine leichtere Einarbeitbarkeit der Wirkstoffe in Formulierungen und eine verbesserte Wirksamkeit.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	Fi	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑÜ	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Turkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	ÜA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Калада	ſΤ	Italien	MX	Mexiko	0.5	Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugosławien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbahwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen	211	Zimozowe
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dānemark .	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		
					ou.Paha.		

"Verwendung nanoskaliger antimikrobieller Wirkstoffe in der Mundund / oder Zahnpflege"

Die Erfindung betrifft die Verwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen in nanoskaliger Form zur Herstellung von Mund- und / oder Zahnpflegeprodukten.

Bakterieller Zahnbelag (Plaque) wird als die Hauptursache für die Entstehung von Karies und Zahnbettentzündungen betrachtet. Aus diesem Grund werden in der Mund- und Zahnpflege antimikrobielle Wirkstoffe wie z. B. Cetylpyridiniumchlorid, Chlorhexidin, Hexetidin, Domiphenchlorid, Triclosan und Natriumbenzoat eingesetzt. Klinische Untersuchungen zeigen, daß entsprechende Formulierungen Plaqueneubildung und –wachstum in begrenztem Umfang inhibieren können.

Aus der EP 0262587 sind Salicylamide bekannt, die gut wirksam gegen grampositive Bakterien sind und aufgrund ihrer Wirkstärke und ihres vorteilhaften Wirkspektrums als Antiplaque-Wirkstoffe für Mittel für die Mund- und Zahnpflege, beispielsweise Mundwässer und Zahnpasten, vorgeschlagen werden. Aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit lassen sich diese Salicylamide jedoch so schwer in die zur Anwendung kommenden Rezepturen einarbeiten, daß keine für die praktische Anwendung ausreichenden antibakteriellen Effekte erzielt werden können.

Unter nanoskaligen Stoffen sind Stoffe zu verstehen, deren Teilchendurchmesser in der Richtung der größten Ausdehnung der Teilchen weniger als 1000 nm (Nanometer) beträgt. In der vorliegenden Schrift wird synonym zu dem Begriff "nanoskalig" auch der Begriff "nanopartikulär" benutzt.

Nanoskalige Wirkstoffe werden in der Literatur insbesondere als Mittel beschrieben, um eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum zu erreichen. So sind beispielsweise aus der WO 98/14174 Nanopartikel zur parenteralen therapeutischen Verwendung bekannt, welche aus einem

pharmakologisch aktiven Stoff eingekapselt in eine Hülle aus einem biologisch abbaubaren Polymer bestehen. Als Beispiele für pharmakologisch aktive Stoffe sind u. a. antibakterielle Stoffe wie Chloramphenicol und Vancomycin sowie antimikrobielle Stoffe wie Penicilline und Cephalosporine genannt.

Antimikrobielle Produkte enthaltend nanoskalige Schiff'sche Basen von aromatischen Aldehyden sind bekannt aus der DE 4402103, welche die Verwendung dieser Produkte zur langanhaltenden antimikrobiellen Ausrüstung von Textilien beschreibt.

Die Anmeldung CA 2,111,523 beschreibt Desinfektionsmittel, die neben anderen Bestandteilen auch oberflächenmodifizierte nanopartikuläre antimikrobielle Wirkstoffe enthalten. Als Beispiel wird eine desinfizierende Reiniger-Formulierung angegeben. Die Anmeldung CA 2,111,522 beschreibt Zusammensetzungen mit langanhaltender keimtötender Wirkung, welche oberflächenmodifizierte nanopartikuläre antimikrobielle Wirkstoffe enthalten. Als Anwendungen dieser Zusammensetzungen werden Desinfektionsmittel zur Oberflächenbehandlung beschrieben, die dauerhafte antimikrobiell wirksame Filme auf der behandelten Oberfläche liefern.

Der Stand der Technik liefert jedoch keine Hinweise darauf, daß nanopartikuläre antimikrobielle Stoffe vorteilhaft als Wirkstoffe im Bereich der Mund- und Zahnpflege eingesetzt werden können. Einerseits ist dem Fachmann zwar bekannt, daß antimikrobielle Wirkstoffe sowohl z. B. im Bereich der Oberflächendesinfektion als auch im Bereich der Mund- und Zahnpflege Einsatz finden. Andererseits ist ihm jedoch ebenso bekannt, daß die Art der Anwendung sowie die Anforderungen an die Wirkstärke, das Wirkspektrum und die Formulierung der Wirkstoffe in den unterschiedlichen Einsatzgebieten so verschieden sind, daß die in dem einen Anwendungsbereich gewonnenen Erkenntnisse nicht in naheliegender Weise auf einen anderen Anwendungsbereich übertragen werden können.

In der Praxis tritt bei antimikrobiellen Wirkstoffen, insbesondere bei schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen, häufig das Problem auf, daß diese Wirkstoffe in Formulierungen für die Mund- und / oder Zahnpflege schwer einarbeitbar sind und die erhaltenen Formulierungen eine unbefriedigende antimikrobielle Wirkung zeigen.

Darüber hinaus besteht beim Verbraucher ein Bedürfnis nach Mund- und / oder Zahnpflegemitteln, die ohne Einbußen bei der antimikrobiellen Wirkung mit verringerten Einsatzkonzentrationen des Wirkstoffs auskommen und damit gesundheitliche, ökonomische und / oder ökologische Vorteile bieten.

Eine Aufgabe der Erfindung bestand somit darin, die Herstellung von Mund- und / oder Zahnpflegemitteln unter Verwendung solcher antimikrobieller Wirkstoffe zu ermöglichen, die aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit auf herkömmlichen Wegen nicht in ausreichenden Konzentrationen in Mund- und / oder Zahnpflegemittel eingearbeitet werden können.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung bestand darin, Mund- und / oder Zahnpflegemittel mit einer für die Anwendung ausreichenden antimikrobiellen Wirksamkeit und gleichzeitig verringertem Gehalt an antimikrobiellen Wirkstoffen bereitzustellen.

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß die antimikrobiellen Wirkstoffe in Form von Nanopartikeln mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm, vorzugsweise von 10 bis 150 nm, zur Herstellung der Mund- und / oderZahnpflegemittel verwendet werden.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffen mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm, bevorzugt von 10 bis 150 nm, zur Herstellung von Mund- und / oder Zahnpflegemitteln, insbesondere von Zahnpasten oder Zahnputzgelen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die antimikrobiellen Wirkstoffe in nanopartikulärer Form nicht nur leichter in Formulierungen von Mund- und / oder Zahnpflegemitteln eingearbeitet werden können, sondern daß auch ihre Wirksamkeit zunimmt. Dies bedeutet, daß bei gewichtsgleichem Einsatz der nanopartikuläre Wirkstoff gegenüber dem gleichen Wirkstoff in höherer Partikelgröße eine stärkere antimikrobielle Wirkung hervorruft.

Besonders positiv macht sich die Verwendung der antimikrobiellen Wirkstoffe in nanopartikulärer Form bemerkbar, wenn die Wirkstoffe an sich schwer wasserlöslich sind bzw. wenn es sich bei ihnen um nicht basische Verbindungen handelt, die demgemäß also nicht durch Zusatz von Säuren in gut wasserlösliche Salze überführt werden können.

Dementsprechend richten sich weitere Ausführungsformen der Erfindung auf antimikrobielle Wirkstoffe, die schlecht wasserlöslich sind, sowie auf solche, bei denen es sich um nicht basische Verbindungen handelt.

Unter den erfindungsgemäßen antimikrobiellen Wirkstoffen sind bevorzugt zu verstehen

- 4-Hydroxybenzoesäure, ihre Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallen oder ihre Ester mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1-10 C-Atomen
- N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4 dichlor-phenyl)-harnstoff
- 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxy-diphenylether
- 4-Chlor-3,5-dimethylphenol
- 2,2'-Methylen-bis(6-brom-4-chlorphenol)
- 3-Methyl-4-(1-methylethyl)phenol
- 2-Benzyl-4-chlorphenol
- 3-(4-Chlorphenoxy)-1,2-propandiol
- 3-lod-2-propinyl-butylcarbamat
- Vitamin-A-palmitat

- Thymol
- Salicylsäure-N-alkylamide, wobei die Alkylreste 1-22 C-Atome enthalten und linear oder verzweigt sein können

und deren Gemische.

Besonders bevorzugt als erfindungsgemäße antimikrobielle Wirkstoffe sind Salicylsäure-N-octylamid und/oder Salicylsäure-N-decylamid.

Die erfindungsgemäßen nanoskaligen Wirkstoffe bestehen aus einer diskreten Phase des Wirkstoffs, an dessen Oberfläche vorzugsweise mindestens ein oberflächenmodifizierender Stoff adsorbiert ist. Als oberflächenmodifizierende Stoffe besonders geeignet sind Emulgatoren und/oder Schutzkolloide. Die Ummantelung der Partikel mit Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden führt dazu, daß eine nachträgliche Agglomeration der Partikel nicht stattfindet.

Als Emulgatoren kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- (1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (2) C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin:
- (3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- (5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;

- (6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly-12-hydroxystearat oder Polyglycerindimerat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C_{6/22}-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipenta-erythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), Sucrose, Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- (9) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEGalkylphosphate und deren Salze;
- (10) Woliwachsalkohole;
- (11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- (12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß DE-PS 1165574 und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin sowie
- (13) Polyalkylenglycole.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologen-gemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus DE-PS 2024051 als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

C_{8/18}-Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosac-chariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Typische Beispiele für anionische Emulgatoren sind Seifen, Alkylbenzolsulfonate, Alkansulfonate, Olefinsulfonate, Alkylethersulfonate, Glycerinethersulfonate, α-Methylestersulfonate, Sulfofettsäuren, Alkylsulfate, Fettalkoholethersulfate, Glycerinethersulfate, Hydroxymischethersulfate, Monoglycerid(ether)sulfate, Fettsäureamid(ether)sulfate, Mono- und Dialkyl-sulfosuccinate, Mono- und Dialkylsulfosuccinamate, Sulfotriglyceride, Amidseifen, Ethercarbonsäuren und deren Salze, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, N-Acylaminosäuren wie beispielsweise Acyllactylate, Acyl-tartrate, Acylglutamate und Acylaspartate, Alkyloligoglucosidsulfate, Proteinfettsäurekondensate (insbe-sondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis) und Alkyl(ether)phosphate. Sofern die anionischen Ten-side Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine ein-geengte Homologenverteilung aufweisen.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Trimethylammoniumglycinat,

Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylamino-propyl-N, N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxylmethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung Cocamidopropyl Betaine bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C_{8/18}-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO₃H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampho-lytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl-gruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, Kokosacylaminoethylaminopropionat und das $C_{12/18}$ -Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methyl-quaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind. Typische Beispiele für anionische Emulgatoren sind Alkylsulfate, Alkylethersulfate und Monoglycerid(ether)sulfate.

In der Regel werden die Wirkstoffe und die Emulgatoren im Gewichtsverhältnis 1: 100 bis 100: 1, vorzugsweise 1: 25 bis 25: 1 und insbesondere 1: 10 bis 10: 1 eingesetzt. Besonders bevorzugt sind solche Emulgatoren, welche zur Ausbildung von Mikroemulsionen befähigt sind.

Geeignete Schutzkolloide sind z.B. Gelatine, Casein, Gummi arabicum, Lysalbinsäure, Stärke, Carboxymethylcellulose oder modifizierte

Carboxymethylcellulose sowie Polymere, wie etwa Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidone, Polyalkylenglycole und Polyacrylate.

Ein weiterer Erfindungsgegenstand ist somit die erfindungsgemäße Verwendung nanoskaliger antimikrobieller Wirkstoffe, bei welchen die Nanopartikel von einem oder mehreren Emulgatoren und / oder Schutzkolloiden ummantelt vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Nanopartikel können beispielsweise hergestellt werden, indem man

- (a) Wirkstoffe in eine flüssige Phase, in der sie nicht löslich sind, einbringt.
- (b) die resultierende Mischung über den Schmelzpunkt der Wirkstoffe erwärmt.
- (c) der resultierenden Ölphase eine wirksame Menge mindestens eines Emulgators zusetzt und schließlich
- (d) die Emulsion unter den Schmelzpunkt der Wirkstoffe abkühlt.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die erfindungsgemäße Verwendung nanoskaliger antimikrobieller Wirkstoffe, die nach diesem Verfahren hergestellt sind.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Nanopartikeln durch rasche Entspannung von überkritischen Lösungen (Rapid Expansion of Supercritical Solutions RESS) ist beispielsweise aus dem Aufsatz von S.Chihlar, M.Türk und K.Schaber in Proceedings World Congress on Particle Technology 3, Brighton, 1998 bekannt. Um zu verhindern, daß die Nanopartikel wieder zusammenbacken, empfiehlt es sich, die Ausgangsstoffe in Gegenwart geeigneter Schutzkolloide oder Emulgatoren zu lösen und/oder die kritischen Lösungen in wäßrige und/oder alkoholische Lösungen der Schutzkolloide bzw. Emulgatoren oder aber in kosmetische Öle zu entspannen, welche ihrerseits wieder gelöste Emulgatoren und/oder Schutzkolloide enthalten können.

Ein weiteres geeignetes Verfahren zur Herstellung der nanoskaligen Partikel bietet die Evaporations-technik. Hierbei werden die Ausgangsstoffe zunächst in

einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z.B. Alkane, pflanzliche Öle, Ether, Ester, Ketone, Acetale und dergleichen) gelöst. Anschließend werden die Lösungen derart in Wasser oder einem anderen Nicht-Lösungsmittel, in der Regel in Ge-genwart einer darin gelösten oberflächenaktiven Verbindung gegeben, daß es durch die Homoge-nisierung der beiden nicht miteinander mischbaren Lösungsmittel zu einer Ausfällung der Nanopartikel kommt, wobei das organische Lösungsmittel vorzugsweise verdampft. Anstelle einer wäßrigen Lösung können auch O/W-Emulsionen bzw. O/W-Mikroemulsionen eingesetzt werden. Als oberflächenaktive Verbindungen können die bereits eingangs erläuterten Emulgatoren und Schutzkolloide verwendet werden. Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von Nanopartikeln besteht in dem sogenannten GAS-Verfahren (Gas Anti Solvent Recrystallization). Das Verfahren nutzt ein hochkomprimiertes Gas oder überkritisches Fluid (z.B. Kohlendioxid) als Nicht-Lösungsmittel zur Kristallisation von gelösten Stoffen. Die verdichtete Gasphase wird in die Primärlösung der Ausgangsstoffe eingeleitet und dort absorbiert, wodurch sich das Flüssigkeitsvolumen vergrößert, die Löslichkeit abnimmt und feinteilige Partikel ausgeschieden werden.

Ähnlich geeignet ist das PCA-Verfahren (Precipitation with a Compressed Fluid Anti-Solvent). Hier wird die Primärlösung der Ausgangsstoffe in ein überkritisches Fluid eingeleitet, wobei sich feinstverteilte Tröpfchen bilden, in denen Diffusionsvorgänge ablaufen, so daß eine Ausfällung feinster Partikel erfolgt. Beim PGSS-Verfahren (Particles from Gas Saturated Solutions) werden die Ausgangsstoffe durch Aufpressen von Gas (z.B. Kohlendioxid oder Propan) aufgeschmolzen. Druck und Temperatur erreichen nahe- oder überkritische Bedingungen. Die Gasphase löst sich im Feststoff und bewirkt eine Absenkung der Schmelztemperatur, der Viskosität und der Oberflächenspannung. Bei der Expansion durch eine Düse kommt es durch Abkühlungseffekte zur Bildung feinster Teilchen.

Die aufgeführten Herstellverfahren für die erfindungsgemäßen Nanopartikel sind lediglich beispielhaft zu verstehen und stellen keine Einschränkung dar.

Die Einsatzmenge der nanoskaligen Verbindungen wird so gewählt, daß die Konzentration der in den Nanopartikeln enthaltenen antimikrobiellen Wirkstoffe üblicherweise in der Größenordnung von 0,001 bis 5, vorzugsweise 0,01 bis 2 und insbesondere 0,1 bis 1 Gew.-% bezogen auf die Zubereitungen liegt.

Die unter erfindungsgemäßer Verwendung der nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffe erhältlichen Mund- und / oder Zahnpflegemittel können in Form von Zahnpasten, Gelen, flüssigen Zahncremes, Zahnpulvern, Mundwässern oder gegebenenfalls auch als Kaumassen, z.B. Kaugummi vorliegen. Bevorzugt liegen sie jedoch als mehr oder weniger fließfähige oder plastische Zahnpasten vor, wie sie zur Reinigung der Zähne unter Einsatz einer Zahnbürste verwendet werden.

Erfindungsgemäße Zahnpasten oder flüssige Zahncremes enthalten ein Poliermittel, üblicherweise in einer Menge von 5 bis 50 Gew.-%, sowie ein Feuchthaltemittel, gewöhnlich in einer Menge von 10 bis 60 Gew.-%.

Als Poliermittel eignen sich alle für Zahnpasten bekannten Reibkörper wie z.B. Kieselsäuren, Aluminiumhydroxid, Aluminiumoxid, Calciumpyrophosphat, Kreide, Dicalciumphosphat-dihydrat, Natrium-aluminiumsilikate z.B. Zeolith A, organische Polymere z.B. Polymethacrylat oder Gemische dieser Reibkörper. Als besonders geeignet hat sich der Zusatz eines Poliermittels erwiesen, das selbst eine restaurierende Wirkung auf Läsionen und offene Dentalkanälchen hat, das Dicalciumphosphat-dihydrat. Dicalciumphosphat-dihydrat (CaHPO₄ · 2H₂O) kommt in der Natur als Brushit vor und ist im Handel in geeigneten Korngrößen von 1 bis 50 μm erhältlich.

Als Träger für die erfindungsgemäßen Zahnpasten, der die Einstellung einer geeigneten Konsistenz für die Dosierung aus Tuben, Spendebehältern oder flexiblen Flaschen auf der Grundlage der erfindungsgemäßen Poliermittelkombination ermöglicht, eignet sich eine Kombination aus

.

Feuchthaltemitteln, Bindemitteln und Wasser. Als Feuchthaltemittel können z.B. Glycerin, Sorbit, Xylit, Propylenglycole, Polyethylenglycole, insbesondere solche mit mittleren Molekulargewichten von 200 - 800 eingesetzt werden. Als Konsistenzregler (bzw. Bindemittel) dienen z.B. natürliche und/oder synthetische wasserlösliche Polymere wie Alginate, Carragheenate, Traganth, Stärke und Stärkeether. Celluloseether wie z.B. Carboxymethylcellulose (Na-Salz), Hydroxyethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Guar, Akaziengum, Agar-Agar, Xanthan-Gum, Succinoglycan-Gum, Johannisbrotmehl, Pectine, wasserlös-Carboxyvinylpolymere liche (z.B. Carbopol®-Typen), Polyvinylalkohol. Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycole. insbesondere solche mit Molekulargewichten von 1 500 - 1 000 000.

Weitere Stoffe, die sich zur Viskositätskontrolle eignen, sind z.B. Schichtsilikate wie z.B. Montmorillonit-Tone, kolloidale Verdickungskieselsäuren wie z.B. Aerogel-Kieselsäuren, pyrogene Kieselsäuren oder feinstvermahlene Fällungskieselsäuren.

Die Zahnpasten können in ihrer Viskosität auch so niedrig eingestellt sein, daß sie sich als "flüssige Zahnreinigungsmittel" mit einer Viskosität von 2 000 - 40 000 m·Pa·s (25°C) aus einer flexiblen Kunststoffflasche auf die Zahnbürste dosieren lassen, dort zwischen die Borsten eindringen, aber nicht von der Zahnbürste abtropfen. Für diesen Zweck eignet sich als Bindemittel bevorzugt eine Kombination aus 0,1 bis 1 Gew.-% Xanthan-Gum und/oder Carboxymethylcellulose sowie 0,01 bis 5 Gew.-% eines viskositätsstabilisierenden Zusatzes aus der Gruppe

- der kationischen, zwitterionischen oder ampholytischen stickstoffhaltigen Tenside
- der hydroxypropylsubstituierten Hydrocolloide oder
- der Polyethylenglycol/Polypropylenglycol-Copolymere mit einem mittleren Molgewicht von 1000 bis 5000 oder einer Kombination der genannten Verbindungen.

Auch oberflächenaktive Substanzen sind in den erfindungsgemäßen Zahnpasten zur Unterstützung der Reinigungswirkung und gewünschtenfalls auch zur Entwicklung von Schaum beim Zähnebürsten sowie zur Stabilisierung der Polierkörperdispersion im Träger in einer Menge von 0,1 bis 5 Gew.-% enthalten. Geeignete Tenside sind z.B. lineare Natriumalkylsulfate mit 12 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Diese Stoffe weisen zusätzlich eine enzymhemmende Wirkung auf den bakteriellen Stoffwechsel des Zahnbelags auf. Weitere geeignete Tenside sind Alkalisalze, bevorzugt Natriumsalze von Alkylpolyglycolethersulfat mit 12 bis 16 C-Atomen in der linearen Alkylgruppe und 2 bis 6 Glycolethergruppen im Molekül, von linearem Alkan(C₁₂-C₁₈)-sulfonat, von $Sulfobernsteins \"{a}uremonoalkyl (C_{12}\text{-}C_{18})\text{-}estern,$ von sulfatierten Fettsäuremonoglyceriden. sulfatierten Fettsäurealkanolamiden, Sulfoessigsäurealkyl(C₁₂-C₁₆)-estern, Acylsarcosinen, Acyltauriden und Acylisethionaten mit jeweils 8 - 18 C-Atomen in der Acylgruppe. Auch zwitterionische, ampholytische und nichtionische Tenside sind geeignet, z.B. Oxethylate von Fettsäuremono- und -diglyceriden, von Fettsäure-Sorbitanestern und Alkyl(oligo)-Glucoside.

Weitere übliche Zahnpastenzusätze sind

- Süßungsmittel wie z.B. Saccharin-Natrium, Natrium-Cyclamat, Sucrose, Lactose, Maltose, Fructose,
- Aromen wie z.B. Pfefferminzöl, Krauseminzöl, Eukalyptusöl, Anisöl, Fenchelöl, Kümmelöl, Menthylacetat, Zimtaldehyd, Anethol, Vanillin, Thymol sowie Mischungen dieser und anderer natürlicher und synthetischer Aromen,
- Pigmente wie z.B. Titandioxid
- Farbstoffe
- Puffersubstanzen wie z.B. primäre, sekundäre oder tertiäre Alkaliphosphate oder Citronensäure/Natriumcitrat,
- wundheilende und entzündungshemmende Stoffe wie z.B. Allantoin, Harnstoff sowie Azulen, Kamillewirkstoffe, Acetylsalicylsäurederivate.

In Mundwässern besteht der Träger im wesentlichen aus Wasser, Ethanol, etherischen Ölen, Emulgatoren und Lösungsvermittlern für die übrigen Aromakomponenten, Geschmackskorrigentien (z.B. Süßstoff) sowie gegebenenfalls adstringierenden oder belebenden Drogenauszügen und gegebenenfalls Farbstoffen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mund- und / oder Zahnpflegemittel werden die nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffe in dem Fachmann bekannter Weise mit den übrigen Rezepturbestandteilen vermengt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind demgemäß antimikrobielle Wirkstoffe enthaltende Mund- und / oder Zahnpflegemittel, die dadurch gekennzeichnet sind, daß der antimikrobielle Wirkstoff in Form von Nanopartikeln mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm, vorzugsweise von 10 bis 150 nm, eingearbeitet ist.

Weitere Ausgestaltungen und / oder Weiterentwicklungen ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Beispiele

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand näher erläutern:

Beispiel 1: Herstellung von nanoskaligem Salicylsäure-N-octylamid

0,5 g Salicylsäure-N-octylamid (Smp. ca. 45°C) wurden in 100 g entionisiertem Wasser gelöst und die Mischung auf etwa 50°C erwärmt, wobei sich ein zweiphasiges Gemisch aus Wasser- und Amidphase bildete. Letztere wurde

durch Zugabe von 8,9 g Alkylethersulfat (Texapon® N 70, Henkel KGaA, Düsseldorf) unter Ausbildung einer klaren Mischung emulgiert. Der sukzessive

Übergang der Ölphase in die transparente Wasser/Amid/Emulgatormischung kann dabei als Indiz für die Ausbildung einer Mikroemulsion angesehen werden. Unter

fortwährendem Rühren wurde die Mikroemulsion auf Umgebungstemperatur

abgekühlt und anschließend am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt,

wobei 9,4 g des in der Ethersulfat-Matrix eingeschlossenen Salicylsäure-Noctylamids in nanopartikulärer Form erhalten wurden. Die Nanopartikel konnten

mit der zehnfachen Menge Wasser wieder zu einer stabilen und transparenten

Dispersion verarbeitet werden. In der Lichtstreuung zeigten die Partikel bei

numerischer Wichtung ein Maximum bei einer Teilchengröße von 120 nm.

<u>Beispiel 2:</u> Herstellung einer nanoskaligen wässrigen Salicylsäure-N-octylamid-Dispersion

1,0 g Salicylsäure-N-octylamid (Schmelzpunkt ca. 45°C) wurden mit 30 g entionisiertem Wasser, 30 g Polydiol 400 (PEG-8) und 2 g Polyoxyethylen-glycerinfettsäureester (Tagat S) unter langsamer Erwärmung auf 52°C emulgiert. Anschließend wurden 30 g Fettsäureamidoalkylbetain (Tego Betain BL 215) zugegeben, wobei sich eine klare, stabile Dispersion ausbildete. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur abkühlen. Man erhielt 93 g einer transparenten Dispersion. In der Lichtstreuung zeigten die Partikel bei numerischer Wichtung ein Maximum bei einer Teilchengröße von 15 nm.

Mit dem nach den Beispielen 1 bzw. 2 hergestellten nanoskaligen Salicylsäure-Noctylamid wurden die folgenden Mund- und / oder Zahnpflegemittel hergestellt (alle Angaben in Gew.-%, bezogen auf die Zubereitung):

Beispiele 3 bis 6: Zahnpasten

``	3	4	5	6
Fällungskieselsäure : Sident®12 DS	10,0	12	15	18
Fällungskieselsäure : Sipernat®22 LS	3,0	3,0	 -	
Poliertonerde P10 feinst (1)	-	+	 	1,0
Dicalciumphosphat-dihydrat	4,0	4,0	-	
MgSO₄ 7H₂O	1,7	1,4	-	
Na-Monofluorophosphat Na ₂ PO ₃ F	1,2	0,8	0,5	0,6
KNO ₃ (wasserfrei)	5,0	4,0	4,5	3
Glycerin (86 % DAB)	21,0	18,0	10	17,5
Sorbit (70 % DAB)	20,0	14,0	5	17,5
Polyethylenglycol (MG : 400)	2,0	2,0	1,0	1,0
Verdickungskieselsäure (FK 320 DS)	1,0	1,0	5,0	0,8
Xanthan-Gum (Keltrol®F)	0,6	0,6	0,6	0,5
Titandioxid	1,0	1,0	-	-
Na-Laurylsulfat	1,5	1,5	-	2,0
Tego Betain BL 215 (2)	0,6	0,6	-	-
Trinatriumcitrat	0,2	0,2	-	-
Saccharin-Na	0,2	0,2	0,1	0,2
Nano-Salicylsäure-N-octylamid gemäß	1,0	2,0	1,5	2,0
Beispiel 1				
Aroma	1,0	0,8	0,1	1,0
Cremophor RH60 (3)	•	-	0,2	-
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Beispiel 8: Mundwasser (gebrauchsfertig)

	8
Ethanol	5,0
Chlorhexidin-gluconat	
Plantaren 2000 (4)	0,03
	0,05
Na ₂ PO ₃ F	0,25
KNO ₃	4,0
Saccharin-Na	
Sorbit	.0,05
	3,0
Cremophor RH 60 (3)	0,1
Aromaöl (Pfefferminzöl)	0,1
Nano-Salicylsäure-N-octylamid gemäß Beispiel 2	
Farbstoff (blau, C.J. 42090)	3,0
•	0,1
Wasser	ad 100

Es wurden die folgende Handelsprodukte verwendet:

(1) Poliertonerde P10 feinst : Schwach calcinierte Tonerde

(ca. 20 Gew.-% Gamma-Aluminiumoxid ca. 80 Gew.-% Alpha-Aluminiumoxid Primärkristallgröße 0,5 – 1,5 μm)

(2) Tego® Betain BL 215 : 30 %ige Lösung von Cocoamidopropyl-Betain

in Wasser

(3) Cremophor®RH 60 : Hydr. Rizinusöl + 60 Mol EO

(4) Plantaren 2000 : Alkyl-(C₈-C₁₆)-oligo-(1,4)-glucosid

(50 %ige Lösung in Wasser)

Beispiel 9: Wirksamkeitsprüfung nanoskaligen Salicylsäure-N-octylamids

Die antimikrobielle Wirksamkeit des nach Beispiel 2 hergestellten nanoskaligen Salicylsäure-N-octylamids wurde im Vergleich zu dem aus dem Stand der Technik bekannten, gemäß EP 0262587 hergestellten Salicylsäure-N-octylamid anhand der Flüssigzahncreme-Formulierungen aus den Beispielen 7.2 und 7.3 geprüft. Beide Formulierungen enthalten die gleiche Konzentration des Wirkstoffs Salicylsäure-N-octylamid. Parallel wurde als Leerwert die entsprechende wirkstofffreie Formulierung aus Beispiel 7.4 mitgeprüft.

Zur Ermittlung der keimtötenden Wirksamkeit der Zahncremes wurden diese im quantitativen Suspensionstest (modifizierte DGHM-Methode) in Konzentrationen von 25, 50 und 100% über einen Zeitraum von 2, 5 und 15 Minuten geprüft. Als Teststämme dienten Staphylococcus aureus (ATCC 6538), Streptococcus mutans (DSM 20523) und Actinomyces viscosus (DSM 43329).

Die Einzelergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt. Die Reduktionsfaktoren sind in logarithmischen Werten angegeben. Auf Grund der biologischen Varianz, insbesondere bei sehr kurzen Testzeiten, werden nur Reduktionsfaktoren von mindestens 2 log-Stufen als signifikante Reduktion gewertet.

a) Ergebnisse mit Zahncreme aus Beispiel 7.2:

Staphylococcus aureus ATCC 6538:

Prüfzeit	Reduktionsfaktor				
	25%	50%	100%		
2 Min.	0,12	-0,23	0,57		
5 Min.	0,12	0,30	0,61		
15 Min.	0,15	0,30	0,66		

Actinomyces viscosus DSM 43329

Prüfzeit		Reduktionsfaktor	
	25%	50%	100%
2 Min.	2,43	4,55	4,55
5 Min.	3,30	4,55	
15 Min.	4,55	4,55	4,55 4,55

Streptococcus mutans DSM 20523

Prüfzeit	Reduktionsfaktor				
	25%	50%	100%		
2 Min.	0,07	0,33			
5 Min.	0,20	0.41	1,41		
15 Min.	0,23	0,29	1,43		
		0,29	1,61		

b) Ergebnisse mit Zahncreme aus Beispiel 7.3:

Staphylococcus aureus ATCC 6538

Prüfzeit 2 Min.	Reduktionsfaktor			
	25%	50%	100%	
	0,09	0,00	0,54	
5 Min.	0,05	0,00		
15 Min.	0,02	0,05	0,54	
		0,05	0,57	

Actinomyces viscosus DSM 43329

Prüfzeit		Reduktionsfaktor	
	25%	50%	100%
2 Min.	1,09	3,14	4,55
5 Min.	1,73	3,51	
15 Min.	3,01	4,55	4,44
	3,01	4,55	4.55

Streptococcus mutans DSM 20523

Prüfzeit		Reduktionsfaktor	
	25%	50%	100%
2 Min.	0,12	-0,02	0,50
5 Min.	0,14	-0,01	
15 Min.	0,26	0,07	0,68
		U,U7	0,68

c) Ergebnisse mit Zahncreme aus Beispiel 7.4:

Staphylococcus aureus ATCC 6538

Prüfzeit	Reduktionsfaktor				
	25%	50%	100%		
2 Min.	0,02	-0,32	0.48		
5 Min.	0,12	-0,02	0,56		
15 Min.	0,17	0,07	0,64		

Actinomyces viscosus DSM 43329

Prüfzeit	Prüfzeit Reduktionsfaktor				
	25%	50%	100%		
2 Min.	1,09	3,66	4,55		
5 Min.	1,72	3,81	4,55		
15 Min.	1,82	4,03	4,55		

Streptococcus mutans DSM 20523

Prüfzeit		Reduktionsfaktor	
	25%	50%	100%
2 Min.	0,06	0.21	0.51
5 Min.	0,16	0,24	0,60
15 Min.	0,12	0,28	0.78

Die Ergebnisse zeigen, daß die geprüften Zahncremes unter den gewählten Testbedingungen keine signifikante Reduktion der Teststämme Staphylococcus aureus und Streptococcus mutans bewirken. Actinomyces viscosus wird dagegen von der Nanopartikel-haltigen Zahncreme 7.2 bereits bei einer Anwendungskonzentration von 25% deutlich stärker reduziert als durch die Vergleichs-Zahncreme 7.3.

Die Wirksamkeit des Salicyläureoctylamids in Nanopartikelform ist also deutlich größer als die des Wirkstoffs in der aus dem Stand der Technik bekannten Form.

Zur Ermittlung der antibakteriellen Langzeitwirkung wurden die Zahncremes in flüssigen Hemmreihen (modifizierte DGHM-Methode) geprüft.

Dazu wurden unterschiedlich stark mit Wasser verdünnten Zahncremes gleiche Mengen an Bakteriensuspensionen definierten Keimgehalts zugesetzt. Nach 72-stündiger Inkubation bei 37°C wurde ein Ausstrich pro Kulturröhrchen auf einem festen Nährmedium vorgenommen und das Wachstum beurteilt.

Zahncreme nach Beispiel	Konzentration an Zahncreme		Caso-B (aerobe in	kubation)	BHI-Bouillon (anaerobe Inkubation)
			Staph.aureus ATCC 6538	Strep.muta ns DSM 20523	Actinomyces viscosus DSM 43329
	10%	1.	_		D3141 43329
	5%	2	_	_	-
7.2	2,5%	3	-	_	
	1%	4	-	+	~
	0,5%	5	+	+	-
	0,1%	6	+	+	
	10%	7	-		
	5%	8	_		-
7.3	2,5%	9	(+)	_	
	1%	10	+	+	
	0,5%	11	+	+	-
	0,1%	12	+	+	+
	10%	19	(+)		-
	5%	20	(+)		<u> </u>
7.4	2,5%	21	+	+	(+)
	1%	22	+	+	+
	0,5%	23	+	+	+
	0,1%	24	+	+	+
Nasser-Kontr		29	+	+	+
Keimzahl Sus	pension		3,9x10 ⁸	3x10 ⁶	2,4x10 ⁸

- + Wachstum
- (+) reduziertes Wachstum
- kein Wachstum

Entsprechend der vorstehendenen Tabelle wurden die MHK-Werte ermittelt, wobei unter MHK (minimale Hemmkonzentration) die Konzentration zu verstehen ist, bei der kein Bakterienwachstum mehr nachweisbar ist.

MHK-Werte in Gew.-% Zahncreme

Zahncreme nach Beispiel	Staphylococcus aureus ATCC 6538	Streptococcus mutans DSM 20523	Actinomyces viscosus DSM 43329
7.2	1,0	2,5	0,5
7.3	5,0	2,5	1,0
7.4	> 10,0	5,0	5,0
Keimzahl Suspension	3,9x10 ⁸	3,0x10 ⁸	2,4×10 ⁸

Anmerkung zur Tabelle:

Die Keimsuspension von Streptococcus mutans konnte in diesem Test nicht auf die Keimzahl 10⁸ KBE/ml eingestellt werden. Ein direkter Vergleich der MHK-Werte zu den anderen Teststämmen ist daher nicht möglich. Tendenziell müssen für die Hemmung von 10⁸ KBE/ml Streptococcus mutans höhere Wirkstoffkonzentrationen angenommen werden.

MHK-Werte in ppm Salicylsäure-N-octylamid

Zahncreme nach Beispiel	Staphylococcus aureus ATCC 6538	Streptococcus mutans DSM 20523	Actinomyces viscosus DSM 43329
7.2	10 ppm	25 ppm	5 ppm
7.3	50 ppm	25 ppm	10 ppm
Keimzahl			
Suspension	3,9x10 ⁸	3,0x10 ⁶	2,4x10 ⁸

In der flüssigen Hemmreihe konnte die antibakterielle Langzeitwirkung des Salicylsäure-N-octylamids belegt werden. Dabei zeigte die Zahncreme-Formulierung 7.2 mit nanoskaligem Salicylsäure-N-octylamid die stärkste Hemmwirkung.

oblanke mankeman i i shasi

Für die Hemmung des Teststammes Staphylococcus aureus war auch nach 3 Tagen Einwirkzeit von der wirkstofffreien Formulierung 7.4 eine Konzentration von >10% erforderlich. Die Zahncreme mit Salicylsäure-N-octylamid in der herkömmlichen Form hemmte in diesem Test Staphylococcus aureus bereits in 5%iger Konzentration (50 ppm Wirkstoff). Die analoge Zahncreme mit dem nanoskaligen Wirkstoff zeigte die gleiche Wirkung dagegen bereits in 1%iger Konzentration (10ppm Wirkstoff).

In der Hemmreihe gegen Actinomyces viscosus erwies sich die Formulierung mit dem nanoskaligen Wirkstoff als doppelt so wirksam wie die mit dem Wirkstoff in herkömmlicher Form.

Patentansprüche

- Verwendung von nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffen mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm zur Herstellung von Mundund / oder Zahnpflegeprodukten.
- 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Wirkstoffen um schlecht wasserlösliche Verbindungen handelt.
- 3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Wirkstoffen um nicht basische Verbindungen handelt
- 4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Wirkstoffe einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von 4-Hydroxybenzoesäure und ihren Salzen und Estern, N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4 dichlor-phenyl)-harnstoff, 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxy-diphenylether, 4-Chlor-3,5-dimethylphenol, 2,2'-Methylen-bis(6-brom-4-chlorphenol), 3-Methyl-4-(1-methylethyl)phenol, 2-Benzyl-4-chlorphenol, 3-(4-Chlorphenoxy)-1,2-propandiol, 3-lod-2-propinyl-butylcarbamat, Vitamin-A-palmitat, Thymol, Salicylsäure-N-alkylamiden, und deren Gemische.
- 5. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Salicylsäure-n-octylamid und/oder Salicylsäure-n-decylamid einsetzt.
- 6. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man nanoskalige Wirkstoffe einsetzt, die man erhält, indem man

- (a) Wirkstoffe in eine flüssige Phase, in der sie nicht löslich sind, einbringt,
- (b) die resultierende Mischung über den Schmelzpunkt der Wirkstoffe erwärmt,
- (c) der resultierenden Ölphase eine wirksame Menge mindestens eines Emulgators oder Schutzkolloids zusetzt und schließlich
- (d) die Emulsion unter den Schmelzpunkt der Wirkstoffe abkühlt
- Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Nanopartikel einsetzt, welche von einem oder mehreren Emulgatoren und/oder Schutzkolloiden ummantelt vorliegen.
- 8. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die nanoskaligen Wirkstoffe in solchen Mengen einsetzt, daß die Konzentration der in den Nanopartikeln enthaltenen antimikrobiellen Wirkstoffe 0,001 bis 5 Gew.-% bezogen auf die Zubereitungen beträgt.
- Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die nanoskaligen Wirkstoffe zur Herstellung von Zahnpasten oder Zahnputzgelen einsetzt.
- 10. Antimikrobiellen Wirkstoff enthaltendes Mund- und / oder Zahnpflegemittel, dadurch gekennzeichnet, daß der antimikrobielle Wirkstoff in Form von Nanopartikeln mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm eingearbeitet ist.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro



| CONTROLLED | CONTROL

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 9. November 2000 (09.11.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 00/66070 A3

(51) Internationale Patentklassifikation7: A61K 7/16, 7/00

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP00/03660

(22) Internationales Anmeldedatum:

22. April 2000 (22.04.2000)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

199 19 770.9

30. April 1999 (30.04.1999) DE

- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHRÖDER, Christine [DE/DE]; Am Alten Rhein 28, D-40593 Düsseldorf (DE). DOLHAINE, Hans [DE/DE]; Bendgasse 20,

D-41352 Glehn (DE). WÜLKNITZ, Peter [DE/DE]; Im Erlengrund 9, D-42799 Leichlingen (DE). LEINEN, Hans, Theo [DE/DE]; Gertrudisstrasse 2, D-40229 Düsseldorf (DE). GREGORI, Dorothea [DE/DE]; Schwarzdornstrasse 1, D-41470 Neuss (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, PL, SK, US.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 5. April 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: UTILIZATION OF NANOSCALAR, ANTIMICROBIAL ACTIVE INGREDIENTS IN ORAL AND/OR DENTAL HYGIENE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG NANOSKALIGER ANTIMIKROBIELLER WIRKSTOFFE IN DER MUND- UND/ODER ZAHNPFLEGE

(57) Abstract: The invention relates to the utilization of nanoscalar, antimicrobial active ingredients with an average particle size in the region of between 5 and 500 nm, for producing oral and/or dental hygiene products, in particular, for producing toothpastes or gels for cleaning the teeth. In contrast to active ingredient forms described in prior art, the especially fine distribution of the particles allows the active ingredients to be more easily integrated into formulations and to be more effective.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen wird die Verwendung von nanoskaligen antimikrobiellen Wirkstoffen mit einem Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 500 nm zur Herstellung von Mund- und/oder Zahnpflegeprodukten, insbesondere Zahnpasten oder Zahnputzgelen. Gegenüber Wirkstofformen des Stands der Technik bewirkt die besondere Feinteiligkeit der Partikel eine leichtere Einarbeitbarkeit der Wirkstoffe in Formulierungen und eine verbesserte Wirksamkeit.

A SAME TO SECULAR SECTION OF SECT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr Application No PCT/EP 00/03660

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K7/16 A61K7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. RELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 $\,$ A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 302 373 A (GIACIN KENNETH J ET AL) 12 April 1994 (1994-04-12) column 3, line 13 - line 24 column 3, line 66 -column 4, line 5; claims 1,4; examples I,II,IV,V	1,2,6-8,
X	US 5 455 024 A (WINSTON ANTHONY E ET AL) 3 October 1995 (1995-10-03) column 3, last line -column 4, line 2; claim 1; examples	1,2,6, 8-10
X Y	US 5 688 492 A (GALLEY EDWARD ET AL) 18 November 1997 (1997-11-18) column 2, line 1 -column 3, line 3; claims 1,5,12,19,20; examples I,1,2,5	1-3,6-10 1-10
	-/	

Further documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents: A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance E" earlier document but published on or after the international filing date L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	To later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention. "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone. "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "8" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 November 2000	10/11/2000
Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Minas, S

ategory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim \$1.
		Relevant to claim No.
-	US 5 290 541 A (LIANG NONG) 1 March 1994 (1994-03-01)	1-4,6-10
Y	column 1, line 56 - last line; claim 1	1-10
K Y	US 5 411 750 A (WINSTON ANTHONY E ET AL) 2 May 1995 (1995-05-02) column 3, line 12 - line 28; claims	1,2,6,7, 9,10 1-10
Y	EP 0 262 587 A (HENKEL KGAA) 6 April 1988 (1988-04-06) cited in the application page 4, line 33 - line 39; claims 9,10	1-10
Y	CA 2 111 523 A (EASTMAN KODAK CO) 17 June 1994 (1994-06-17) cited in the application the whole document	1-10
Ρ,Χ	WO 99 22703 A (LURIYA LEONID ;LURIDENT LTD (IL); LURIYA ELENA (IL)) 14 May 1999 (1999-05-14) page 6, line 14 - line 19; claims 1,5-7,27,28; example 6	1-4,6,7,
A	WO 94 20072 A (PHARMACIA AB ;WESTESEN KIRSTEN (DE); SIEKMANN BRITTA (DE)) 15 September 1994 (1994-09-15) page 2, line 15; claims 23,24; example 31	1-10
A	WO 95 33441 A (BLOCK DRUG CO) 14 December 1995 (1995-12-14) the whole document	1-10
P,A	DE 198 37 191 A (HENKEL KGAA) 24 February 2000 (2000-02-24) the whole document	1-10
		·

经现代 医乳腺 经基础管理 医克里基

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ormation on patent family members

Interr Application No
PCT/EP 00/03660

Patent document		Publication		Patent family	DA
cited in search repo	ort	date		member(s)	Publication date
US 5302373		10 04 1000			Uate
03 3302373	Α	12-04-1994	US	5330749 A	19-07-1994
*********			US	5455023 A	03-10-1995
US 5455024	Α	02 10 1005			
05 5455024	A	03-10-1995	UŞ	5385727 A	31-01-1995
			AU	6910294 A	12-12-1994
			WO	9426244 A	24-11-1994
US 5688492	Α	18-11-1997		*******	
00 3000432	^	10-11-1997	AT	179326 T	15-05-1999
			AU	4315793 A	30-12-1993
			DE	69324679 D	02-06-1999
			DE	69324679 T	14-10-1999
			MO	9324103 A	09-12-1993
			EP	0641190 A	08-03-1995
US 5290541	A	01-03-1994	US	5445814 A	20 00 1005
UC 5411750				3443014 A	29-08-1995
US 5411750	Α	02-05-1995	US	5518727 A	21-05-1996
EP 0262587	Α	06-04-1988	DE	3633501 A	14 04 1000
		00 01 1300	AT	71362 T	14-04-1988
,			DE	3775872 A	15-01-1992
			DK	516987 A	20-02-1992
			ES	2038641 T	03-04-1988
			FI	874309 A	01-08-1993
			JP		03-04-1988
			NO	63096164 A	27-04-1988
			US	874109 A,B,	05-04-1988
				4795832 A	03-01-1989
CA 2111523	A	17-06-1994 	NONE	·	
WO 9922703	Α	14-05-1999	ΙL	122084 A	22-09-1999
			AU	9558798 A	24-05-1999
	_		ΕP	1027029 A	16-08-2000
WO 9420072	Α	15-09-1994		2001150 4	
	•	13 03-1334	CA	2091152 A	06-09-1994
		,	UA	676279 B	06-03-1997
			AU	6225394 A	26-09-1994
			EP	0687172 A	20-12-1995
			FI	954143 A	19-10-1995
			JP	8507515 T	13-08-1996
			NO	953461 A	06-11-1995
			NZ	262541 A	24-04-1997
			US	5785976 A	28-07-1998
		· 	US	5885486 A	23-03-1999
NO 9533441	A	14-12-1995	AU	686831 B	12-02-1998
			AU	2817695 A	04-01-1996
			BR	9508360 A	28-10-1997
			CA	2192315 A	14-12-1995
			EP	0760647 A	12-03-1997
			FΙ	964844 A	28-01-1997
			JP	10504528 T	06-05-1998
			NZ	288826 A	
			ÜS	5718885 A	24-09-1998 17-02-1009
					17-02-1998
E 19837191	Α	24-02-2000	WO	0010522 A	02-03-2000

122

CONTRACT STATISMENT STATISMENT

Intern s Aktenzeichen PC1/tr 00/03660

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K7/16 A61K7/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Х	US 5 302 373 A (GIACIN KENNETH J ET AL) 12. April 1994 (1994-04-12) Spalte 3, Zeile 13 - Zeile 24 Spalte 3, Zeile 66 -Spalte 4, Zeile 5; Ansprüche 1,4; Beispiele I,II,IV,V	1,2,6-8, 10
X	US 5 455 024 A (WINSTON ANTHONY E ET AL) 3. Oktober 1995 (1995-10-03) Spalte 3, letzte Zeile -Spalte 4, Zeile 2; Anspruch 1; Beispiele	1,2,6, 8-10
x	US 5 688 492 A (GALLEY EDWARD ET AL) 18. November 1997 (1997-11-18)	1-3,6-10
Y	Spalte 2, Zeile 1 -Spalte 3, Zeile 3; Ansprüche 1,5,12,19,20; Beispiele I,1,2,5	1-10
	-/	

entnehmen	<u>د</u>
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	oder dem Prioritälsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondem nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	Theorie angegeben ist X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer	kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf
ausgeführt)	"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen
"O" Veröffentichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach	Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist
dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	*&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. November 2000	10/11/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tei, (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd, Fax: (+31-70) 340-3016	Minas, S

X Siehe Anhang Patentfamilie

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Jul 1992)

3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inten des Aktenzeichen
PCi/Er 00/03660

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	
		Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 290 541 A (LIANG NONG) 1. März 1994 (1994-03-01)	1-4,6-10
Y	Spalte 1, Zeile 56 - letzte Zeile; Anspruch 1	1-10
X	US 5 411 750 A (WINSTON ANTHONY E ET AL) 2. Mai 1995 (1995-05-02)	1,2,6,7, 9,10
Y	Spalte 3, Zeile 12 - Zeile 28; Ansprüche	1-10
Y	EP 0 262 587 A (HENKEL KGAA) 6. April 1988 (1988-04-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 33 - Zeile 39; Ansprüche 9,10	1-10
Y	CA 2 111 523 A (EASTMAN KODAK CO) 17. Juni 1994 (1994-06-17) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1–10
Ρ,Χ	WO 99 22703 A (LURIYA LEONID ;LURIDENT LTD (IL); LURIYA ELENA (IL)) 14. Mai 1999 (1999-05-14) Seite 6, Zeile 14 - Zeile 19; Ansprüche 1,5-7,27,28; Beispiel 6	1-4,6,7, 10
A	WO 94 20072 A (PHARMACIA AB ; WESTESEN KIRSTEN (DE); SIEKMANN BRITTA (DE)) 15. September 1994 (1994-09-15) Seite 2, Zeile 15; Ansprüche 23,24; Beispiel 31	1-10
١	WO 95 33441 A (BLOCK DRUG CO) 14. Dezember 1995 (1995-12-14) das ganze Dokument	1-10
, A	DE 198 37 191 A (HENKEL KGAA) 24. Februar 2000 (2000-02-24) das ganze Dokument	1-10
-		
}		
	•	
	·	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichun: fie zur selben Patentfamilie gehören

ıs Aktenzeichen PC1/EP 00/03660

lm Recherchenbericht eführtes Patentdokum		Datum der Veröffentlichung		tglied(er) der atentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5302373	A	12-04-1994	US US	5330749 A 5455023 A	19-07-1994 03-10-1995
US 5455024	Α	03-10-1995	US	5385727 A	31-01-1995
			AU	6910294 A	12-12-1994
			WO	9426244 A	24-11-1994
US 5688492	A	18-11-1997	AT	179326 T	15-05-1999
			AU	4315793 A	30-12-1993
			DE	69324679 D 69324679 T	02-06-1999
			DE Wo	9324103 A	14-10-1999 09-12-1993
			EP	0641190 A	08-03-1995
US 5290541	Α	01-03-1994	US	5445814 A	29-08-1995
US 5411750	Α	02-05-1995	 US	5518727 A	21-05-1996
		06-04-1988	DE	3633501 A	14-04-1988
EP 0262587	М	00-04-1988	AT	71362 T	15-01-1992
			DE	3775872 A	20-02-1992
			DK	516987 A	03-04-1988
			ES	2038641 T	01-08-1993
			FΙ	874309 A	03-04-1988
			JP	63096164 A	27-04-1988
			NO	874109 A,B	
			US	4795832 A	03-01-1989
CA 2111523	Α	17-06-1994	KEI	IE 	
WO 9922703	A	14-05-1999	IL	122084 A	22-09-1999
			AU ep	9558798 A 1027029 A	24-05-1999 16-08-2000
			E F	102/029 A	
WO 9420072	Α	15-09-1994	CA	2091152 A	06-09-1994
			AU	676279 B	06-03-1997
			AU	6225394 A	26-09-1994
			EP FI	0687172 A 954143 A	20-12-1995 19-10-1995
			JP	954143 A 8507515 T	13-08-1996
			NO	953461 A	06-11-1995
			NZ	262541 A	24-04-1997
•			US	5785976 A	28-07-1998
			US	5885486 A	23-03-1999
W0 9533441	Α	14-12-1995	AU	686831 B	12-02-1998
			AU	2817695 A	04-01-1996
			BR	9508360 A	28-10-1997
			CA	2192315 A	14-12-1995
			EP	0760647 A	12-03-1997
			FI	964844 A	28-01-1997
			JP N7	10504528 T	06-05-1998
			NZ US	288826 A 5718885 A	24-09-1998 17-02-1998
	Α	24-02-2000	WO	0010522 A	02-03-2000

